Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c.,
Dr. med. h. c. Hans Frhr. v. Kreß

Überlebenszeit und Leistungsfähigkeit chemotherapeutisch behandelter Hämoblastosen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Elisabeth Praetorius, geb. Aulbert

aus Uelzen

1963

Richard Hoffmann, Berlin-Charlottenburg, Windscheidstraße 25

Dekan: Professor Dr. med. Bernhard Schmidt
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Heinrich Gerhartz
Korreferent: Professor Dr. med. Dr. phil. Karl Freudenberg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 30. 1. 1933

Deutsches Archiv für klinische Medizin 209, 192—218 (1963)

Aus der Hämatologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. H. Frhr. v. Kress)

Überlebenszeit und Leistungsfähigkeit bei chemotherapeutisch behandelten Hämoblastosen

Von

Elisabeth Praetorius

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 15. August 1963)

Nach über 10 Jahren cytostatischer Therapie ergibt sich die Frage nach dem Einfluß dieser Behandlungsweise auf den Krankheitsverlauf der Hämoblastosen. Hat sie dazu geführt, die Prognose dieser bisher quoad vitam et sanationem als infaust zu betrachtenden Erkrankungen günstiger zu stellen? Ist heute für einen Patienten die Diagnose „Hämoblastose" weniger verhängnisvoll als noch vor 10 Jahren?

Um der Beantwortung näherzukommen, versuchten wir, unser Patientengut in zweifacher Weise zu analysieren: einmal betrachteten wir die *Krankheitsdauer*, zum anderen die *Leistungsfähigkeit* aller cytostatisch ausreichend behandelten Patienten. Das Problem der Leistungsfähigkeit erschien uns dabei besonders wichtig. Denn neben dem Streben nach Lebensverlängerung mußte es das Hauptanliegen aller Behandlungsversuche sein, den Patienten den Rest ihres Lebens erträglicher zu gestalten und dabei einen möglichst hohen Grad an Leistungsfähigkeit wiederherzustellen. Nur bei gleichzeitiger Besserung der Leistungsfähigkeit erschien eine Lebensverlängerung sinnvoll, nur dann wäre von einem Therapie„erfolg" zu sprechen.

Als „optimal" bezeichneten wir die Chemotherapie dann, wenn unter Berücksichtigung der Erkrankungsart, der individuellen Krankheitssymptomatik und des Allgemeinzustandes des Patienten ein Cytostaticum von möglichst hoher Wirkungsselektivität und therapeutischer Breite in einer für die klinische Dauerremission ausreichenden oder doch höchst möglichen Dosierung verabfolgt worden war. Nach einer initialen Stoßtherapie gingen wir bei den Leukämien zur intermittierenden Stoßtherapie, bei den Lymphogranulomatosen und Retothelsarkomen zur Dauertherapie über. Plasmocytome und Retikulosen wurden primär einer möglichst konstanten Dauertherapie unterzogen. Vorwiegend zur Anwendung gelangten bei den akuten Leukämien Metothrexat, Purinethol, Thioguanin, TEM und Endoxan sowie Prednisolon, bei den chronischen myeloischen Leukämien TEM, Myleran, Thio-Tepa und Trenimon sowie Vincaleukoblastin, bei den chronischen lymphatischen

Leukämien TEM, Thio-Tepa und Leukeran, bei den Lymphogranulomatosen und Retothelsarkomen Endoxan, TEM, Thio-Tepa, Trenimon und E-39, bei Plasmocytomen und lymphoiden Retikulosen Endoxan in der Kombination mit Methylprednisolon.

Methodik

Von 1950 bis zum 1. 11. 1961 kamen in der hämatologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik 457 Hämoblastose-Kranke zur Beobachtung (Tabelle 1), wobei jedoch alle Fälle von Polycythaemia vera unberücksichtigt bleiben, da diese vorwiegend mit ionisierenden Strahlen behandelt worden waren. 28 Hämoblastose-

Tabelle 1. *Aufgliederung des Patientengutes*

	Diagnostiziert	Vor der Therapie verstorben	Nur Röntgentherapie	Chemotherapie		Davon am Stichtag	
				nicht ausreichend behandelt	ausreichend behandelt	lebend	tot
Akute Leukämien .	45	3	1	10	31	2	29
Chronische myeloische Leukämien	75	2	9	—	64	17	47
Chronische lymphatische Leukämien	122	2	7	7	106	53	53
Lymphoide Retikulosen	23	3	2	3	15	7	8
Plasmocytome . .	40	4	3	6	27	13	14
Lymphogranulome	93	1	6	—	86	35	51
Retothelsarkome .	59	2	—	3	54	22	32
Insgesamt	457	17	28	29	383	149	234

Kranke, die ausschließlich mit Röntgenstrahlen behandelt worden waren, blieben ebenso unberücksichtigtwie 46 Patienten, die nach so kurzer Zeit starben, daß entweder gar keine Chemotherapie begonnen oder aber diese nicht mehr bis zu einer ausreichenden Gesamtdosis fortgeführt werden konnte. Unsere statistischen Untersuchungen beziehen sich somit auf 383 Patienten, die sämtlich einer optimalen Therapie mit Cytostatica unterzogen wurden, um durch die Einheitlichkeit der Therapieform einen späteren Vergleich mit anderen Behandlungsarten zu erleichtern.

Fast alle Patienten standen zwischen den stationären Behandlungen in dauernder Kontrolle unserer Hämoblastose-Ambulanz und blieben so bis zum Tode bzw. zum statistischen Stichtag (1. 11. 61) in unserer Beobachtung. Die wenigen Patienten, die nicht so weit verfolgt werden konnten, wurden in der statistischen Auswertung bis zum Tage ihres letzten Erscheinens mitgeführt, dann nicht mehr weiter berücksichtigt.

1. Überlebenszeit

Bei der Betrachtung der Überlebenszeit werden in der Literatur entweder Durchschnittswerte oder Überlebensziffern (nach 1, 2, 5 oder 10 Jahren) angegeben oder auch wird umgekehrt der Zeitraum errechnet, an dem noch 50% (= Medianwert) oder 25% der Patienten am Leben sind. Der einfache Durchschnitt stellt zwar eine rechnerisch leichte Methode dar, ist aber kaum als Vergleichs-

grundlage geeignet[15,25,60], da die Verteilungskurven der Sterbenden nicht symmetrisch, sondern ihre Gipfel asymmetrisch nach links verlagert sind. Der Durchschnitt liegt also immer rechts vom Gipfel, und zwar um so mehr von ihm entfernt, je mehr überdurchschnittlich lange Verläufe im Patientengut vorhanden sind. Der asymmetrischen Verteilung besser gerecht wird der Medianwert. Er entspricht eher dem Gipfel der Verteilungskurven, zeigt allerdings nicht an, wie steil der Abfall vom Gipfel ist, was jedoch durch Angabe von 75%-, 50%-, 25%- und 10%-Überlebenszeiten ausgeglichen werden kann.

Die eben erwähnten Methoden kranken daran, daß die am Stichtag noch lebenden Patienten nur bis zu diesem Zeitpunkt mitgerechnet werden, die angegebenen Werte also nicht auf den wahren Einzelüberlebenszeiten aufgebaut und darum für die fernere Lebenserwartung der Patienten keineswegs repräsentativ sind. Die Werte unterliegen vielmehr stark dem Zufall, und zwar um so mehr, je mehr Patienten am Stichtag noch leben. Es ist daher naheliegend, die Berechnungen nur für die bereits verstorbenen Patienten vorzunehmen, da bei diesen die ganze Krankheitsdauer übersehbar bleibt. Hierbei muß jedoch eine negative Auslese in Kauf genommen werden, da alle Patienten, die wegen ihres relativ benignen Krankheitsverlaufes noch leben, nicht miterfaßt werden. Dies wirkt sich dementsprechend auf das Ergebnis aus: Der Durchschnitt für die verstorbenen Patienten liegt niedriger als derjenige für die ganze Gruppe, selbst wenn man die noch lebenden Patienten als am Stichtag verstorben betrachtet, was der Darstellung entspricht, bei der man ihre Lebensdauer nur bis zum Stichtag in Ansatz bringt (Tabelle 3).

Auf der Suche nach einer Möglichkeit, die fernere Lebenserwartung der am Stichtag noch lebenden Patienten einigermaßen sicher vorherzubestimmen, fanden wir verschiedentlich[27,46–48,51,59,60] eine Analyse des Materials durch eine Abwandlung der „Maximum-likelihood"-Methode (nach FISHER, BOAG und LEA). Wir konnten an unserem Material die Voraussetzung hierfür — nämlich die Normalverteilung der Logarithmen der Überlebenszeit — nicht bestätigen und nahmen daher von dieser Methode Abstand.

Für unser Patientengut geeigneter erschien uns die Berechnung der ferneren Lebenserwartung mit Hilfe von Sterbetafeln, die wir nach dem Muster von Bevölkerungs-Sterbetafeln aufstellten. Wir erhielten so einerseits einen Überblick über den Gesamtverlauf der Absterbeordnung bei den einzelnen Krankheitsgruppen, erfaßten andererseits aber auch die noch lebenden Patienten. Dabei konnte zugleich für jede erreichte Überlebenszeit die fernere Lebenserwartung errechnet werden. Weiter ließen sich aus den Tafeln Medianwerte und Überlebensziffern direkt ablesen.

Für die Zeiten vom subjektiven Beginn bis zur Diagnosestellung und von der Diagnosestellung bis zum Therapiebeginn wurden für die verschiedenen Hämoblastose-Formen die Durchschnittswerte ($\bar{x}$) bestimmt, da es sich hier um kurze, durch feste Daten begrenzte Zeiträume handelt. Weiter wurde als Maßstab für die Präzision des Durchschnitts die mittlere Abweichung des Durchschnitts berechnet (Tabelle 2), letztere nach der Formel:

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{(x_i - \bar{x})^2}{N(N-1)}}$$

x_i = Einzelwert; $\bar{x}$ = arithmetisches Mittel; N = Anzahl der Einzelwerte der Gruppe

Für die Zeit vom Therapiebeginn bis zum Tode bzw. Stichtag (1. 11. 61) wurden für alle *ausreichend behandelten* Patienten der einzelnen Hämoblastose-Formen Sterbetafeln aufgestellt. In fast allen Krankheitsgruppen handelte es sich aus-

nahmslos um vorwiegend cytostatisch behandelte Patienten. Nur in den beiden Gruppen „Lymphogranulom" und „Retothelsarkom" wurden cytostatisch sowie kombiniert mit Röntgenstrahlen und Cytostaticis behandelte Patienten in den Sterbetafeln zusammengefaßt, da eine weitere Aufgliederung dieser Gruppen angesichts der für die Aufstellung von Sterbetafeln ohnehin geringen Anzahl nicht sinnvoll erschien.

Als Zeiteinheit wurden Monate gewählt, als Nullpunkt der Therapiebeginn gesetzt. Die Zahl der von da ab verflossenen Monate wurde mit x bezeichnet. Bei Verfolgung aller Patienten bis zu ihrem Tode — also ohne Erfassung der lebend aus der Beobachtung ausgeschiedenen Patienten — entspräche das Ergebnis einer „direkten" Sterbetafel. Da aber in unserem Beobachtungsgut die Zahl der lebend Ausgeschiedenen relativ groß ist, wurden diese — wie die Auswanderer in den Bevölkerungs-Sterbetafeln — bis zum Zeitpunkt ihres Ausscheidens mitgeführt, dann vom folgenden Monat an für die Berechnung der Sterbewahrscheinlichkeit nicht mehr beachtet. Bis auf diese Besonderheit wurde die Sterbewahrscheinlichkeit (q_x) für jeden Monat direkt bestimmt. Danach wurde die Zahl der tafelmäßig Überlebenden (l_x) nach der Gleichung $l_{x+1} = l_x p_x$ berechnet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit (p_x) ergab sich aus der Sterbewahrscheinlichkeit nach der Gleichung $p_x = 1 - q_x$. Die Ausgangsbevölkerung wurde gleich 1000 gesetzt. Schließlich wurde nach der Methode der Sterbetafeln die fernere Lebenserwartung errechnet ($\overset{0}{e}_x$). Dabei gilt der errechnete Wert für den vollen Monat nach dem als Nullpunkt betrachteten Therapiebeginn.

Es stellte sich heraus, daß die Werte von $\overset{0}{e}_x$ bei allen Krankheitsgruppen mit Ausnahme der Lymphogranulome früher oder später um einen festen Wert streuen, die Absterbeordnung sich also mehr und mehr einer Exponentialfunktion ($l_x = a^x$) nähert. Hierbei ist a eine Konstante, die für jede Krankheitsgruppe bestimmt werden muß.

Für diese Bestimmung gibt es zwei Wege. Einmal ist a aus dem beobachteten konstanten Wert von $\overset{0}{e}_x$ zu berechnen nach der Gleichung

$$\overset{0}{e}_x = \int_0^\infty a^x \, dx = \frac{1}{-\ln a},$$

zum anderen aus dem Werte von l_x am Anfang und Ende des Zeitraumes n nach der Gleichung

$$a = \sqrt[n]{\frac{l_{x+n}}{l_x}}.$$

Die erste Gleichung ist sinngemäß anwendbar, wenn der Wert von $\overset{0}{e}_x$ über eine Reihe von Monaten annähernd konstant bleibt, nach deren Ablauf die Beobachtungszahlen zu klein für eine unmittelbare Berechnung werden. Ist dies nicht der Fall, so ist es zweckmäßig, die zweite Formel anzuwenden, wobei nur die Zeitpunkte x und $x+n$ so gewählt werden müssen, daß sie sich möglichst gut in den Gesamtverlauf einfügen. Der Wert von a beträgt in den einzelnen Krankheitsgruppen:

akute Leukämien	$a = 0{,}71$
chronische myeloische Leukämien	$a = 0{,}9535$
chronische lymphatische Leukämien	$a = 0{,}9852$
lymphoide Retikulosen	$a = 0{,}97$
Plasmocytome	$a = 0{,}97$
Retothelsarkome	$a = 0{,}9783$

Der Verlauf der Absterbeordnung als Exponentialfunktion wird bei den verschiedenen Krankheitsgruppen unterschiedlich schnell erreicht, und zwar bei den chronischen myeloischen Leukämien und den Retothelsarkomen nach etwa 2 Jahren. Bei den akuten Leukämien, den chronischen lymphatischen Leukämien, den lymphoiden Retikulosen und den Plasmocytomen gilt die Exponentialfunktion praktisch vom Nullpunkt an. Von hier an können die Werte von l_x und $\overset{0}{e}_x$ nach den oben angeführten Gleichungen berechnet werden. Vorher sind wir auf die unmittelbar errechneten Einzelwerte von $\overset{0}{e}_x$ angewiesen (s. Sterbetafeln)*. Eine Sonderstellung kommt der Gruppe der Lymphogranulome zu: hier nehmen die Werte von $\overset{0}{e}_x$ in den ersten 4 Jahren linear ab, um von da an einer geometrischen Reihe zu entsprechen, deren Quotient für jeden Monat 0,983 beträgt.

Obgleich unser Material für die üblichen Analysen relativ umfangreich ist, muß betont werden, daß die von uns herangezogene Methode im allgemeinen nur bei größerem Zahlenmaterial angewandt wird. Es wurde daher die Berechnung der Lebenserwartung nur so weit fortgeführt, als es — an der Zahl der Überlebenden gemessen — statistisch sinnvoll erschien. Es muß dahingestellt bleiben, inwieweit der Zufall kleiner Zahlen schon vorher eine Rolle spielt.

2. Leistungsfähigkeit

Die Beurteilung der Leistungsfähigkeit wurde für jeden einzelnen Patienten nach folgendem Schema ausgeführt:

100%: Der Patient bewältigt seine gewohnte Berufsarbeit ohne besondere Anstrengung in gutem bis sehr gutem Allgemeinzustand.

75%: Die Berufsarbeit ist voll zu bewältigen, aber der Patient fühlt sich krank, sein Allgemeinzustand ist befriedigend bis gut.

50%: Der Patient schafft seine Arbeit nur zum Teil, leidet zeitweise an Schwächegefühl, sein Allgemeinzustand ist mäßig.

25%: Es kann nur noch leichte Arbeit verrichtet werden, der Allgemeinzustand ist schlecht.

0%: Der Patient ist bettlägerig. In den meisten Fällen entspricht diese Stufe der stationären Behandlung des Patienten.

Als „Remission" betrachteten wir dabei in schematischer Vereinfachung grundsätzlich die Zeit der ambulanten Behandlung. Andererseits wurde eine stationäre Behandlung generell mit „arbeitsunfähig" (= 0%) bewertet. Der klassische Begriff der „Remission" nach hämatologischen Kriterien erschien uns für die Erfassung der Leistungsfähigkeit nicht geeignet.

Schwierigkeiten der Darstellung der Leistungsfähigkeit in für die ganze Gruppe verbindlicher Form ergaben sich daraus, daß einerseits die Zahl der Patienten von Remission zu Remission abnahm und andererseits für den Therapieerfolg nicht nur die absolute Höhe der Arbeitsfähigkeit, sondern auch die Zeitspanne von Bedeutung war, während der diese aufrechterhalten werden konnte („Remissionsdauer"). Es genügte also nicht, den Gruppendurchschnitt nur aus der Höhe der nach dem ersten Therapieerfolg erreichten Arbeitsfähigkeit zu berechnen. Wir bestimmten daher den Wert jeder Remission als Produkt aus Arbeitsfähigkeit mal Dauer, also als Fläche, und zwar zunächst für jeden einzelnen Patienten. Den Gruppendurchschnitt errechneten wir in Form des arithmetischen Mittels aus den

* Um eine bessere Kontinuität zu erreichen, wurden diese Werte einer Ausgleichung nach WITTSTEIN unterzogen, indem aus jeweils fünf aufeinanderfolgenden Werten fortlaufend das arithmetische Mittel errechnet und dem mittleren der fünf Werte zugeordnet wurde.

so erhaltenen Einzelflächen. Da sich eine Seitenlänge der errechneten *durchschnittlichen* Fläche (F) aus der in einem anderen Rechnungsgang ermittelten *durchschnittlichen* Remissionsdauer (d) ergab, war die noch unbekannte *durchschnittliche* Arbeitsfähigkeit (AF) nach der Gleichung $F:d = AF$ als zweite Seitenlänge zu berechnen. Damit ergab sich die Möglichkeit der graphischen Darstellung der Remission als Produkt aus durchschnittlicher Arbeitsfähigkeit und durchschnittlicher Remissionsdauer (Abb. 1).

Außer dieser Darstellung in Remissionen wurde für jede Krankheitsgruppe berechnet, welche Dauer und welchen Grad der Arbeitsfähigkeit ein ausreichend behandelter Patient insgesamt durchschnittlich zu erwarten hat (Tabelle 5). Allerdings handelt es sich hierbei nur um die Dauer der tatsächlichen Beobachtungszeit, d.h. ohne die jenseits des Stichtages liegende fernere Lebenserwartung der am Stichtag noch Lebenden. Die wirklichen Werte müssen daher höher sein (s. Vergleich von Tabelle 5 mit den Sterbetafeln). Wie sich diese Differenz der Lebenserwartung auf die einzelnen Stadien der Arbeitsfähigkeit verteilt, läßt sich aus dem hier vorliegenden Material nicht errechnen.

Ergebnisse

1. Überlebenszeit

Die durchschnittliche Zeit von den ersten subjektiven Beschwerden bis zur Diagnosestellung beträgt um 7 Monate (Tabelle 2), sie liegt

Tabelle 2

Durchschnittliche Zeiträume bei Hämoblastosen vom subjektiven Erkrankungsbeginn bis zur Diagnosestellung und von der Diagnosestellung bis zum Therapiebeginn

	Fallzahl	Subjektiver Beginn bis Diagnose in Monaten		Diagnose bis Therapiebeginn in Monaten	
		$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Akute Leukämien	31	3,6	0,5	0,7	0,3
Chronische myeloische Leukämien	64	7,1	1,2	2,2	0,8
Chronische lymphatische Leukämien	106	6,7	1,2	8,3	1,7
Lymphoide Retikulosen .	15	12,3	4,2	2,5	1,4
Plasmocytome	27	6,3	1,5	1,3	0,6
Lymphogranulome . . .	86	7,1	0,9	1,4	0,4
Retothelsarkome	54	4,5	0,7	1,2	0,3

$\bar{x}$ = Durchschnitt; $s_{\bar{x}}$ = mittlere Abweichung des Durchschnitts.

niedriger bei den akuten Leukämien (3,6 Monate) und den Retothelsarkomen (4,5 Monate), höher bei den lymphoiden Retikulosen (12,3 Monate). Bis zum Therapiebeginn vergehen vom Zeitpunkt der Diagnosestellung weitere 1—2 Monate, wovon nur die chronischen lymphatischen Leukämien mit 8,3 Monaten angesichts der häufig noch geübten Zurückhaltung mit jeglicher Therapie im Krankheitsbeginn eine Ausnahme machen. Die mittleren Abweichungen der Durchschnittswerte sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Über die Zeit vom Therapiebeginn bis zum Tode bzw. Stichtag geben die Sterbetafeln Auskunft. Die erste Spalte bezieht sich auf den

Therapiebeginn als Nullpunkt. Die nächsten drei Spalten orientieren über die Überlebenszahlen sowie über den Zeitpunkt und die Art des Ausscheidens der Patienten aus unserer Beobachtung. Spalte 5 und 6 zeigen die Ergebnisse der statistischen Auswertung der ersten vier Spalten: in Spalte 5 ist die Berechnung der tafelmäßig Überlebenden unter Anwendung der direkt errechneten Sterbewahrscheinlichkeit auf eine fiktive Ausgangsbevölkerung — in diesem Fall von 1000 Patienten — dargestellt. Aus dieser Spalte ist abzulesen, wieviel Patienten von einer Ausgangsbevölkerung von 1000 Erkrankten zum beliebigen Zeitpunkt x ab Therapiebeginn noch leben. Die Spalte 6 gibt die fernere Lebenserwartung der Patienten an, wobei der erste Wert repräsentativ für die ganze Gruppe der ausreichend behandelten Patienten ist. Des weiteren ergibt sich die fernere Lebenserwartung eines Patienten zu jedem beliebigen Zeitpunkt ab Therapiebeginn, wobei die Einzelwerte nur bis zum Einpendeln auf einen festen Wert aufgeführt wurden. Die Absterbeordnung erreicht hier die schon oben besprochene Exponentialfunktion.

Die fernere Lebenserwartung ist am größten bei den chronischen lymphatischen Leukämien (71 Monate), gefolgt von den Lymphogranulomen (49 Monate), den lymphoiden Retikulosen (38 Monate), den chronischen myeloischen Leukämien (33 Monate) und den Retothelsarkomen (33 Monate). Plasmocytome haben bei Therapiebeginn eine fernere Lebenserwartung von 24 Monaten, akute Leukämien von nur 3 Monaten. Wie zu erwarten, steigen die Aussichten des Einzelpatienten auf eine überdurchschnittlich lange Überlebenszeit mit wachsendem Abstand vom Nullpunkt.

Während bei allen anderen Hämoblastosen die weitere Lebenserwartung im wesentlichen mit zunehmendem Abstand vom Therapiebeginn geringer wird oder gleich bleibt, steigt diese bei den Retothelsarkomen von 33 auf 45 Monate an, wofür die ungleiche Zusammensetzung dieser Gruppe anzuschuldigen sein dürfte[25]. Dafür spricht auch die rasche Verkleinerung dieser Gruppe im ersten Jahr (Spalte 2). Die danach noch vorhandene Patientenzahl verringert sich von nun an nur noch sehr langsam über mehrere Jahre.

Faßt man den Zeitraum vom ersten subjektiven Beginn bis zum Tode bzw. Stichtag zusammen, so erhält man folgende durchschnittliche (tafelmäßige) Gesamt-Überlebenszeiten für die einzelnen Krankheitsgruppen:

akute Leukämien	7,2 Monate
chronische myeloische Leukämien	42,7 Monate
chronische lymphatische Leukämien	86,4 Monate
lymphoide Retikulosen	52,8 Monate
Plasmocytome	31,6 Monate
Lymphogranulome	57,5 Monate
Retothelsarkome	39,1 Monate

Hierbei muß jedoch berücksichtigt werden, daß wir eine Gruppe chemotherapeutisch *nicht* oder aber *nicht ausreichend* behandelter Fälle (11% aller Patienten) außer acht ließen (Tabelle 1). Im übrigen ist auch zu beachten, daß alle gar nicht in klinische Behandlung gekommenen Patienten zwangsläufig in dieser Statistik fehlen. Wollte man die mittlere Lebenserwartung beim subjektiven Beginn feststellen, so würden sich wegen des Fehlens dieser Gruppe merklich niedrigere Zahlen ergeben als in der vorstehenden Aufzählung.

Tabelle 3. *Durchschnittliche Krankheitsdauer in Monaten*

	Arithmetisches Mittel bis zum Stichtag (1. 11. 61)			Tafelmäßige Werte
	alle Patienten	verstorbene Patienten	noch lebende Patienten	
Akute Leukämien	7,4	7,4	7,3	7,2
Chronische myeloische Leukämien	36,7	35,5	40,2	42,7
Chronische lymphatische Leukämien	55,5	45,5	65,5	86,4
Lymphoide Retikulosen	35,7	31,1	39,0	52,8
Plasmocytome	18,0	14,0	22,3	31,6
Lymphogranulome	40,2	38,6	42,6	57,5
Retothelsarkome	23,1	22,5	23,9	39,1

Die durchschnittliche Krankheitsdauer unbehandelter *akuter Leukämien* wird mit 1,5—5 Monaten angenommen[10,11,15,27,39,44,47,52,54,59]. Während von der Röntgentherapie eine Besserung nicht erwartet werden kann[18], läßt sich durch die Chemotherapie bei Kindern ein Durchschnitts- und Medianwert von 5—12 Monaten, ja bis zu 15 Monaten erreichen[9,11,13,21,27,44,52], hingegen bei Erwachsenen nur von 6 bis 7 Monaten[11,16,27]. Für Erwachsene und Kinder gemeinsam beträgt die Krankheitsdauer unter Chemotherapie durchschnittlich 7—10 Monate[6,10,16,38,47,54], die 1-Jahres-Überlebensziffer 15—50%[9,44,54,61]. Aufschlußreich ist auch die Unterteilung in Gruppen *mit* Remission (durchschnittliche Krankheitsdauer: 8—17 Monate) und *ohne* Remission (1,5—5 Monate)[10,16,38,52]. Für unser Patientengut Erwachsener beträgt die tafelmäßige Überlebenszeit 7 Monate (Tabelle 4), die zugleich dem Durchschnitt entspricht.

Für die unbehandelten *chronischen myeloischen Leukämien* wird die durchschnittliche Krankheitsdauer mit 36—40 Monaten[45,57] angegeben bei einem Medianwert von 31 Monaten[60]. Unter Röntgen- und/oder Chemotherapie ergibt sich eine Verbesserung der Überlebenszeit auf durchschnittlich 33—43 Monate[9,21,33,41,45,57,67] bei einem Medianwert von 37 Monaten[60], bzw. sogar auf 59 Monate[47] bei einem Medianwert von 50 Monaten[48]. Die 5-Jahres-Überlebensziffer beträgt 6—24%[58,61]. Für unsere Patienten dieser Gruppe, von denen 25% am Stichtag noch

Tabelle 4. *Sterbetafel der akuten Leukämien*

Zeit in Monaten	Überlebende	Gestorbene	Lebend Ausgeschiedene	Tafelmäßig Überlebende l_x	Weitere Lebenserwartung (ausgeglichen) $\mathring{e}_x$
0	31	9	—	1000	2,9
1	22	5	—	710	2,9
2	17	4	2	549	2,9
3	11	5	—	412	2,9
4	6	2	—	225	2,9
5	4	—	—	150	usw.
6	4	2	—	150	
7	2	—	—	75	
8	2	1	—	75	
9	1			37	
.					
.					
.					
.		1	—		
14	0			0	

lebten, liegt die tafelmäßige Krankheitsdauer (Tabelle 5) mit 42 Monaten deutlich über dem einfachen (d.h. dem der bis zum Stichtag durchlebten Zeit) Durchschnitt (37 Monate).

Die Krankheitsdauer der *chronischen lymphatischen Leukämien* liegt unter Röntgenstrahlen oder cytostatischer Therapie durchschnittlich bei 40—60 Monaten[18, 21, 34, 41, 45, 65, 67], ja sogar über 70 Monaten[41, 47], mit einem Medianwert von 40—50 Monaten[48, 60], vereinzelt auch 62 Monaten[47]. Die Verbesserung gegenüber der Krankheitsdauer unbehandelter Patienten, die sich nach den großen Statistiken TIVEYS[60] nicht von der Krankheitsdauer unbehandelter chronischer myeloischer Leukämien unterscheidet (Durchschnitt: 40 Monate[45, 57], Medianwert: 31 Monate[15, 60]) tritt in dieser Krankheitsgruppe besonders deutlich zutage. 5-Jahres-Überlebensziffern liegen bei 20—35%[15, 41, 58, 61]. Unser tafelmäßiger Wert (Tabelle 6) beträgt 87 Monate, der einfache Durchschnitt 56 Monate. Die große Differenz dieser Werte aus einer Gruppe, die am Stichtag noch zu 50% aus lebenden Patienten bestand, zeigt auch hier die Fragwürdigkeit der einfachen Durchschnittsberechnung.

Bei den *Plasmocytomen* fanden sich keine Angaben über unbehandelte Patienten, doch kann man die Werte der großen Sammelstatistik von OSGOOD[46] über 600 Literaturfälle als Vergleichswerte heranziehen, wobei ein Medianwert von 17 Monaten angegeben wird. 5-Jahres-Überlebensziffern liegen zwischen 0 und 7%[29, 61]. Für behandelte Patienten (Chemotherapie, Röntgenstrahlen, Isotopen oder deren Kombination) werden Durchschnittswerte von 12—31 Monaten[3, 8, 31, 35, 40, 46, 62] und Medianwerte von 13—23 Monaten[3, 31, 35, 46, 62] angegeben. Die 5-Jahres-Überlebensziffern liegen bei 4—21%[29, 61, 62]. Für unser Patientengut

Tabelle 5. *Sterbetafel der chronischen myeloischen Leukämien*

Zeit in Monaten	Überlebende	Gestorbene	Lebend Ausgeschiedene	Tafelmäßig Überlebende l_x	Weitere Lebenserwartung (ausgeglichen) $\overset{0}{e}_x$
0	64			1000	33,4
1	64	—	—	1000	32,9
2	62	1	1	984	32,4
3	62	—	—	984	31,8
4	58	3	1	936	31,2
5	58	—	—	936	30,6
6	58	—	—	936	30,1
7	55	1	2	919	29,7
8	54	1	—	902	29,4
9	51	3	—	851	29,2
10	50	1	—	834	28,9
11	48	1	1	817	28,4
12	48	—	—	817	27,9
13	47	—	1	817	27,3
14	44	2	1	782	26,6
15	44	—	—	782	26,0
16	43	1	—	764	25,4
17	43	—	—	764	24,6
18	42	—	1	764	23,9
19	41	1	—	746	23,3
20	40	1	—	728	22,7
21	38	1	1	710	22,6
22	37	1	—	692	22,1
23	35	2	—	655	21,8
24	35	—	—	655	21,4
25	33	2	—	632	21,3
26	32	1	—	613	21,0
27	29	3	—	555	21,0
28	28	1	—	536	21,0
29	25	2	1	497	21,0
30	24	1	—	477	21,0
31	23	1	—	457	21,0
32	22	1	—	437	21,0
33	21	1	—	417	usw.
34	20	1	—	397	
35	18	2	—	357	
36	17	—	1	357	
37	16	1	—	336	
38	16	—	—	336	
39	14	2	—	294	
40	14	—	—	294	
41	13	—	1	294	
42	12	1	—	271	
43	11	1	—	249	
44	11	—	—	249	
.					
.					
.					
49	10	—	1	249	
50	9	1	—	224	
51	9	—	—	224	
52	8	—	1	224	
		1	—		

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Zeit in Monaten	Überlebende	Gestorbene	Lebend Ausgeschiedene	Tafelmäßig Überlebende l_x	Weitere Lebenserwartung (ausgeglichen) $\overset{0}{e}_x$
53	7	1	—	196	
54	5			166	
.					
.					
.					
63	4	—	1	166	
64	3	—	1	166	
.					
.					
.					
68	2	1	—	111	
69	2	—	—	111	
70	2	—	—	111	
71	1	1	—	55	
.					
.					
.					
83	0	1	—	0	

konnten wir eine tafelmäßige Krankheitsdauer (Tabelle 7) von 31 Monaten gegenüber einem einfachen Durchschnitt von 18 Monaten errechnen. Zu diesen Werten sei angemerkt, daß die erst in den letzten Jahren eingeführte Therapie der Plasmocytome mit einer Kombination von Endoxan und Corticoiden die Erreichung längerer Überlebenszeiten verspricht. Die bisher in dieser Weise behandelten 17 Patienten hatten am Stichtag bereits eine Gesamt-Krankheitsdauer von durchschnittlich 21,5 Monaten, obgleich zu diesem Zeitpunkt noch 12 der 17 Patienten lebten, die wahre Krankheitsdauer also höher liegt. Für die Aufstellung von Sterbetafeln wird diese Behandlungsweise noch nicht lange genug durchgeführt[32].

Die durchschnittliche Krankheitsdauer unbehandelter *Lymphogranulome* wird mit 30 Monaten angenommen[30], die 5-Jahres-Überlebensziffer mit 10% [37]. Die Überlebenszeit nach Röntgenstrahlen oder Cytostatica bzw. einer kombinierten Therapie liegt zwischen 30 und 52 Monaten[17, 26, 42, 66] mit 5-Jahres-Überlebensziffern von 25—30% [28, 37, 42, 43, 49, 61, 66], ja 57% [37]. Unser tafelmäßiger Wert (Tabelle 8) beträgt 57 Monate, der einfache Durchschnitt 40 Monate.

Retothelsarkome haben ohne Therapie eine Krankheitsdauer von etwa 15 Monaten[21]. Nach Röntgentherapie liegt die Krankheitsdauer bei durchschnittlich 26 Monaten[51] mit 5-Jahres-Überlebensziffern von 20—28% [14, 51, 61]. Höhere Werte werden nur erreicht, wenn noch die Möglichkeit einer chirurgischen Therapie besteht, also bei Frühdiagnose lokalisierter Befunde. In diesen Fällen ist mit einer 5-Jahres-Überlebens-

Tabelle 6. *Sterbetafel der chronischen lymphatischen Leukämien*

Zeit in Monaten	Überlebende	Gestorbene	Lebend Ausgeschiedene	Tafelmäßig Überlebende l_x	Weitere Lebenserwartung (ausgeglichen) $\overset{0}{e}_x$
0	106	—	—	1000	71,4
1	106	1	—	1000	71,0
2	105	1	—	991	70,6
3	104	1	—	981	70,1
4	103	—	—	971	69,7
5	103	2	—	971	69,7
6	101	3	—	953	69,6
7	98	—	1	924	69,7
8	97	3	1	924	69,8
9	93	—	1	895	69,9
10	92	1	1	895	70,4
11	90	6	—	885	71,0
12	84	1	1	831	71,6
13	82	2	1	821	72,2
14	79	—	1	800	72,7
15	78	—	1	800	72,2
16	77	—	3	800	72,0
17	74	2	—	800	71,4
18	72	—	1	777	70,9
19	71	—	—	777	70,3
20	71	—	1	777	69,9
21	70	1	1	777	69,3
22	68	1	—	766	68,7
23	67	—	—	755	68,3
24	67	1	—	755	68,1
25	66	1	1	744	67,9
26	64	1	—	733	67,7
27	63	1	1	722	67,6
28	61	—	3	710	67,4
29	58	1	3	710	67,1
30	54	—	1	697	66,6
31	53	—	—	697	65,8
32	53	—	—	697	65,3
33	53	1	2	697	64,8
34	50	1	1	684	64,3
35	48	—	1	671	64,4
36	47	2	2	671	64,4
37	43	—	—	642	64,5
38	43	1	1	642	64,4
39	41	—	—	627	64,9
40	41	2	—	627	65,2
41	39	1	—	597	65,9
42	38	1	2	581	66,3
43	35	—	1	565	66,7
44	34	—	—	565	66,4
45	34	—	—	565	65,8
46	34	—	—	565	65,2
47	34	1	—	565	64,5
48	33	—	—	549	63,9
49	33	—	1	549	63,2
50	32	—	—	549	62,6
51	32	—	—	549	62,0

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Zeit in Monaten	Überlebende	Gestorbene	Lebend Ausgeschiedene	Tafelmäßig Überlebende l_x	Weitere Lebenserwartung (ausgeglichen) $\overset{0}{e}_x$
52	32	1	1	549	61,8
53	30	1	1	531	61,7
54	28	—	—	513	62,0
55	28	1	—	513	62,2
56	27	—	—	495	62,6
57	27	1	1	495	63,1
58	25	1	—	476	64,1
59	24	1	—	457	64,9
60	23	1	—	438	65,9
61	22	1	—	419	66,5
62	21	1	1	400	66,9
63	19	1	1	380	66,9
64	17	—	1	359	66,9
65	16	—	—	359	66,9
66	16	—	1	359	66,9
67	15	—	—	359	66,9
.					usw.
.					
.					
72	13	1	1	334	
73	13	—	—	334	
.					
.					
.					
81	12	—	1	334	
82	11	1	—	306	
83	11	—	—	306	
84	11	—	—	306	
85	10	—	1	306	
86	9	—	1	306	
87	8	1	—	272	
.					
.					
.					
98	7	—	1	272	
99	7	—	—	272	
100	7	—	—	272	
101	6	—	1	272	
102	6	—	—	272	
103	5	—	1	272	
.			—		
.					
.					
112	4	—	1	272	
113	4	—	—	272	
.					
.					
.					
119	3	—	1		
120	3	—	—	272	
121	2	—	1	272	
.					

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Zeit in Monaten	Überlebende	Gestorbene	Lebend Ausgeschiedene	Tafelmäßig Überlebende l_x	Weitere Lebenserwartung (ausgeglichen) $\overset{0}{e}_x$
.					
.					
161	1	—	1	272	
.					
.					
.					
255	0	—	1	272	

ziffer von 40—50 % zu rechnen[14, 61]. Unsere tafelmäßigen Werte (Tabelle 9) liegen bei 39 Monaten, der einfache Durchschnitt bei 23 Monaten.

Für die Gruppe der *lymphoiden Retikulosen* errechneten wir eine tafelmäßige, durchschnittliche Krankheitsdauer von 53 Monaten (Tabelle 10), eine einfache durchschnittliche von 36 Monaten. Für dieses erst in jüngster Zeit[24] von den übrigen Leukosen abgegrenzte Krankheitsbild stehen noch keine größeren Statistiken zum Vergleich zur Verfügung. Es handelt sich um ein morphologisch den lymphatischen Leukämien nahestehendes, cytologisch zwischen diesen und den Plasmocytomen einzuordnendes Krankheitsgeschehen, das meist subakut und subleukämisch verläuft. Eine Abgrenzung von den lymphatischen Leukämien ist morphologisch häufig nicht mit Sicherheit möglich, doch erlaubt die elektrophoretische Trennung des Serumeiweiß eine Abgrenzung auf Grund der stets zu beobachtenden, exzessiven und homogenen, plasmocytomartigen γ-Hyperglobulinämie, die bei einer relativen Verminderung der Albumine und β-Globuline mit einer absoluten *Hyper*proteinämie verbunden ist. Eine Vermehrung der γ-Globuline ist zwar auch bei anderen Leukosen, besonders den chronischen myeloischen Leukämien, häufig, jedoch nicht in dem bei den lymphoiden Retikulosen beobachteten Ausmaß. Dagegen findet sich bei den chronischen lymphatischen Leukämien eine deutliche absolute Hypoglobulinämie, besonders in fortgeschrittenen Fällen[24, 55]. Die Bildung paraproteinartiger homogener Eiweißfraktionen kommt neben den Plasmazellen auch den lymphoiden Reticulumzellen des Knochenmarks zu und muß als eine hochdifferenzierte Zelleistung angesehen werden[24, 55, 56].

2. Leistungsfähigkeit

Für die Beurteilung des Erfolges der Chemotherapie wird neben der Lebensverlängerung häufig die Erzielung von Remissionen herangezogen, wobei nach mehr oder minder einheitlichen Gesichtspunkten zwischen „kompletten" (klinisch-hämatologisch völlige Gesundheit) und

Tabelle 7. *Sterbetafel der Plasmocytome*

Zeit in Monaten	Überlebende	Gestorbene	Lebend Ausgeschiedene	Tafelmäßig Überlebende l_x	Weitere Lebenserwartung (ausgeglichen) $\overset{0}{e}_x$
0	27	1	1	1000	24,0
1	25	1	—	962	24,0
2	24	1	1	924	24,0
3	22	5	2	884	24,0
4	15	—	—	669	24,0
5	15	—	1	669	24,0
6	14	2	1	669	usw.
7	11	—	1	570	
8	10	2	—	570	
9	8			464	
.					
.					
.					
14	7	1	—	406	
15	7	—	—	406	
16	5	—	2	406	
.					
.					
.					
26	4	1	—	325	
27	4	—	—	325	
28	4	—	—	325	
29	3	—	1	325	
30	2	—	1	325	
.					
.					
.					
34	1	—	1	325	
.					
.					
.					
39	0	—	1	325	

„partiellen" Remissionen unterschieden wird[4, 54, 65]. Bei den akuten Leukämien sind Spontanremissionen in 8—10% der Fälle zu erwarten[59]. Unter der „konservativen" Therapie liegt der Prozentsatz der beobachteten Remissionen mit 9% (4% komplette Remissionen) etwa in gleicher Höhe[54]. Seit der Anwendung der Antimetaboliten lassen sich bei Kleinkindern in 35—70% der Fälle Remissionen erzeugen[4, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 38, 57, 58, 64]. Dabei handelt es sich in zwei Dritteln um sog. komplette Remissionen[9, 12, 13]. Bei den Erwachsenen liegen die Remissionsziffern mit 20—40% bedeutend niedriger[9, 11–13, 16, 38]. Nur noch in 50% der Fälle sind hier komplette Remissionen zu erzielen[9, 12, 13, 16]. Bei Kindern gelingt in 30—50% der Fälle nach dem ersten Rezidiv noch die Erreichung von ein oder zwei weiteren Remissionen[4, 48, 52].

Bei Patienten mit chronischen myeloischen oder lymphatischen Leukämien liegt die beschwerdefreie Zeit ab Therapiebeginn bei 80 bis

Tabelle 8. *Sterbetafel der Lymphogranulome*

Zeit in Monaten	Überlebende	Gestorbene	Lebend Ausgeschiedene	Tafelmäßig Überlebende l_x	Weitere Lebenserwartung (ausgeglichen) $\overset{0}{e}_x$
0	86	—	—	1000	49,0
1	86	4	—	1000	
2	82	2	1	953	
3	79	2	—	929	
4	77	2	—	906	
5	75	—	1	882	
6	74	2	—	882	48,5
7	72	1	2	855	
8	69	—	—	842	
9	69	—	1	842	
10	68	5	—	842	
11	63	—	1	780	
12	62	—	1	780	48,0
13	61	—	1	780	
14	60	1	—	780	
15	59	1	1	767	
16	57	2	—	754	
17	55	—	1	728	
18	54	—	1	728	47,5
19	53	1	3	728	
20	49	—	—	714	
21	49	1	1	714	
22	47	1	—	699	
23	46	2	—	684	
24	44	1	1	655	47,0
25	42	3	—	640	
26	39	1	—	595	
27	38	—	1	580	
28	37	—	1	580	
29	36	—	—	580	
30	36	—	1	580	46,5
31	35	2	2	580	
32	31	1	1	546	
33	29	—	—	528	
34	29	—	—	528	
35	29	—	—	528	
36	29	1	1	528	46,0
37	27	—	—	510	
38	27	—	—	510	
39	27	2	—	510	
40	25	—	—	472	
41	25	3	—	472	
42	22	—	—	415	45,5
43	22	—	1	415	
44	21	1	—	415	
45	20	—	1	395	
46	19	1	—	395	
47	18	—	—	374	
48	18	—	—	374	45,0
49	18	—	1	374	
50	17	—	—	374	
51	17	—	1	374	

Tabelle 8 (Fortsetzung)

Zeit in Monaten	Überlebende	Gestorbene	Lebend Ausgeschiedene	Tafelmäßig Überlebende l_x	Weitere Lebenserwartung (ausgeglichen) $\overset{0}{e}_x$
52	16			374	
53	15	—	1	374	
54	14	—	1	374	40,6
55	14	—	—	374	
56	14	—	—	374	
57	14	—	—	374	
58	13	—	1	374	
59	13	—	—	374	
60	12	1	—	345	36,6
61	12	—	—	345	
62	11	1	—	316	
.					
.					
.					
66	11	—	—	316	33,0
67	10	1	—	287	
68	10	—	—	287	
69	9	—	1	287	
70	9	—	—	387	
71	8	—	1	287	
72	7	—	1	287	29,8
.					
.					
.					
76	6	1	—	246	
77	6	—	—	246	
78	6	—	—	246	26,9
.					
.					
.					
84	6	—	—	246	24,3
85	5	—	1	246	
.					
.					
.					
89	4	1	—	197	
90	4	—	—	197	21,9
91	3	—	1	197	
.					
.					
.					
96	2	1	—	131	19,8
.					
.					
.					
102	1	1	—	65	
.					
.					
.					
144	0	1	—	0	

Tabelle 9. *Sterbetafel der Retothelsarkome*

Zeit in Monaten	Überlebende	Gestorbene	Lebend Ausgeschiedene	Tafelmäßig Überlebende l_x	Weitere Lebenserwartung (ausgeglichen) $\overset{0}{e}_x$
0	54			1000	33,4
1	53	1	—	981	33,5
2	48	2	3	943	33,6
3	45	2	1	904	33,4
4	44	1	—	884	33,8
5	44	—	—	884	33,9
6	38	4	2	802	34,3
7	37	—	1	802	34,6
8	33	3	1	736	35,4
9	31	—	2	736	36,1
10	28	2	1	687	37,9
11	23	2	3	635	39,2
12	20	3	—	552	40,4
13	19	—	1	552	41,1
14	19	—	—	552	41,7
15	18	—	1	552	41,7
16	17	1	—	521	41,7
17	16	1	—	489	42,3
18	16	—	—	489	42,9
19	15	1	—	458	43,6
20	15	—	—	458	44,4
21	14	1	—	427	45,3
22	13	1	—	397	45,6
23	13	—	—	397	45,5
24	13	—	—	397	45,5
25	12	1	—	366	45,5
26	11	1	—	336	45,5
.					
.					45,5
32	10	1	—	305	45,5
33	10	—	—	305	45,5
34	9	—	1	305	usw.
.					
.		1	—		
37	8	—	1	271	
38	7			271	
.					
.		—	1		
41	6	—	—	271	
42	6	—	1	271	
43	5			271	
.					
.		—	1		
47	4			271	
.					
.		1	—		
54	3			203	
.					
.		1	—		
63	2			135	
.					
.		1	—		

Tabelle 9 (Fortsetzung)

Zeit in Monaten	Überlebende	Gestorbene	Lebend Ausgeschiedene	Tafelmäßig Überlebende l_x	Weitere Lebenserwartung (ausgeglichen) $\overset{0}{e}_x$
72	1			67	
.					
.			1		
79	0	—		67	

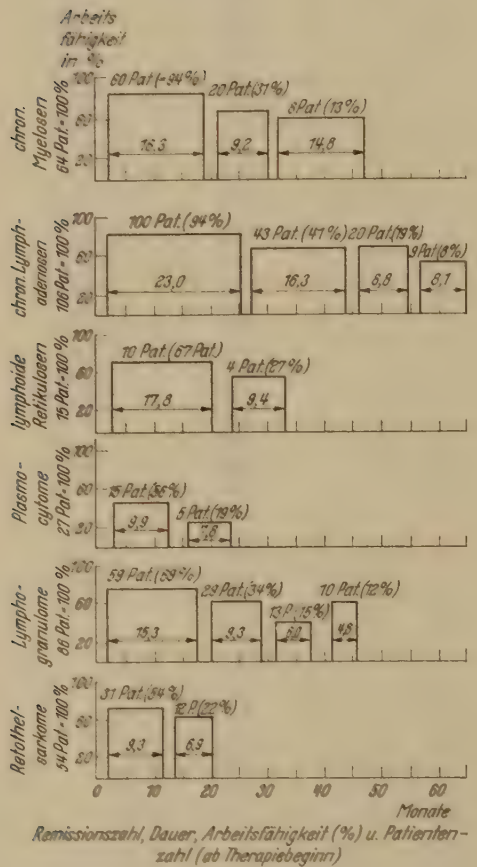

Abb. 1. Jedes Rechteck bedeutet eine Remission, die dazwischenliegende Zeit die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Oben an jedem Rechteck steht die Zahl der Patienten, die diese Remission erlebten: zunächst als absoluter Wert, dahinter in % aller ausreichend behandelten Patienten dieser Gruppe (= Remissionshäufigkeit). Die Differenz der Anzahlen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Remissionen erklärt sich dadurch, daß ein Teil der Patienten in dem dazwischenliegenden Krankenhausaufenthalt verstarb, ein anderer Teil sich am Stichtag (1. 11. 61) noch in der ersten der beiden betrachteten Remissionen befand

85% der Behandlungsdauer[15, 45, 58]. Bei Plasmocytomen wurden Remissionen nur selten beobachtet[15], vereinzelt aber auch von durchschnittlich 25 Monaten[35]. Lymphogranulome haben bei einer Remissionshäufigkeit bis zu 80% der Patienten[28] maximal sechs Remissionen[2, 42, 66], die bei Röntgentherapie im Durchschnitt 8,5 Monate, bei kombinierter Therapie 5,7 Monate anhalten[42]. Die beschwerdefreie Zeit wird ab Therapiebeginn mit durchschnittlich 15—20 Monaten angegeben[2]. Bei Retothelsarkomen sind gutartige Einzelverläufe mit Remissionen von 1 bzw. 6 Jahren Dauer beobachtet worden[50].

Als ein Kriterium für die Wirksamkeit der Chemotherapie betrachteten wir die Remissionshäufigkeit und -dauer sowie die erreichte Arbeitsfähigkeit (Abb. 1, Tabelle 11), wobei für eine vergleichende Beurteilung der mit Hilfe der Chemotherapie erreichten Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Patienten Literaturangaben nicht

Tabelle 10. *Sterbetafel der lymphoiden Retikulosen*

Zeit in Monaten	Überlebende	Gestorbene	Lebend Ausgeschiedene	Tafelmäßig Überlebende l_x	Weitere Lebenserwartung (ausgeglichen) $\overset{0}{e}_x$
0	15	1	—	1000	38,0
1	14	1	—	933	38,4
2	13	1	1	867	39,9
3	11	—	—	798	40,7
4	11	—	—	798	40,9
5	11	—	—	798	40,6
6	11	—	—	798	39,6
7	11	—	—	798	39,3
8	11	1	—	798	39,1
9	10	—	1	725	38,8
10	9	—	—	725	38,6
11	9	—	—	725	38,3
12	9	—	—	725	37,3
13	9	—	—	725	37,3
14	9	—	—	725	37,3
15	8	—	1	725	37,3
16	7	1	—	634	37,3
17	7	—	—	634	37,3
.					usw.
.					
.					
22	6	1	—	543	
23	6	—	—	543	
24	6	—	—	543	
25	5	1	—	434	
26	5	—	—	434	
27	4	—	1	434	
.					
.					
.					
31	3	—	1	434	
.					
.					
.				434	
42	2	—	1	434	
43	2	—	—	434	
44	1	—	1	434	
.					
.					
.					
69	0	1	—	0	

zur Verfügung standen. Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist zu beachten, daß die Angaben der Remissions*häufigkeit* (Abb. 1) nur Minimalwerte darstellen, da der Anteil der am Stichtag noch lebenden Patienten weitere Remissionen erwarten läßt, zumal sich diese Patienten noch im Frühstadium ihrer Krankheit befanden. Demgegenüber dürfte die Remissions*dauer* — bei genügend hoher Fallzahl — den wirklichen Verhältnissen gerecht werden. Sie nahm in allen Krankheitsgruppen — übereinstimmend mit der Literatur[2,15,42,43,66] — mit fortschreitender

Tabelle 11. *Dauer, Arbeitsfähigkeit und Patientenzahl der einzelnen Remissionen.*

	1. Remission			2. Remission			3. Remission			4. Remission		
	Dauer Monate	AF %	Fallzahl	Dauer Monate	AF %	Fallzahl	Dauer Monate	AF %	Fallzahl	Dauer Monate	AF %	Fallzahl
Chronische myeloische Leukämien	16,3	88	60	9,2	71	20	14,8	64	8			
Chronische lymphatische Leukämien	23,0	84	100	16,3	70	43	8,8	72	20	8,1	53	9
Lymphoide Retikulosen	17,9	72	10	9,4	58	4						
Plasmocytome	9,9	46	15	7,9	26	5						
Lymphogranulome	15,3	76	59	9,3	66	29	6,0	43	13	4,8	62	10
Retothelsarkome	9,3	73	31	6,9	64	12						

AF = Arbeitsfähigkeit.

Erkrankung ab. So betrug beispielsweise die Remissionsdauer bei chronischen lymphatischen Leukämien zunächst 23, später 16,3, dann 8,8 und 8,1 Monate. Die Literaturangabe über eine Remissionsdauer von 12 bis 20 Monaten bei chronischen lymphatischen Leukämien[18] entspricht dabei etwa unseren Beobachtungen.

Außer der Dauer nimmt im weiteren Verlauf der Erkrankung auch die in den Remissionen erzielte *Leistungsfähigkeit* ab. Die anfangs erzielten guten Ergebnisse von 70—80% Arbeitsfähigkeit lassen sich nach mehreren Rezidiven nur noch teilweise reproduzieren. Bei den Plasmocytomen wurde allerdings bereits in der ersten Remission nur eine Arbeitsfähigkeit von durchschnittlich 46% und in der zweiten von 26% erreicht. Bei den akuten Leukämien blieb sie minimal.

Die durchschnittliche Anzahl der „Remissionen" ist bei den verschiedenen Hämoblastosen abhängig von der Progredienz der Erkrankung. Sie ist am höchsten bei den Hämoblastosen mit langer Krankheitsdauer: chronische lymphatische Leukämien und Lymphogranulome = vier Remissionen, chronische myeloische Leukämien = drei Remissionen. Bei lymphoiden Retikulosen, Plasmocytomen und Retothelsarkomen waren durchschnittlich nur zwei Remissionen zu beobachten, während bei den akuten Leukämien der Erwachsenen praktisch niemals Remissionen auftraten. Von unseren 31 Fällen mit akuter Leukämie wurden nur drei wieder arbeitsfähig mit einer Remission von 0,9 bis 2,6 Monaten Dauer und einer Arbeitsfähigkeit von 25%—50%.

Außer den aufgezeichneten Remissionen (Abb. 1) erlebten in den einzelnen Krankheitsgruppen nur wenige Patienten (maximal drei) noch eine oder zwei weitere Remissionen. Angesichts der niedrigen Zahlen wurden weitere Durchschnittsberechnungen nicht mehr angestellt.

Wurden bisher nur die Patienten berücksichtigt, die wieder arbeitsfähig wurden, so sind in die Ergebnisse der Tabelle 12 alle ausreichend

Tabelle 12. *a) Dauer und Grad der Arbeitsfähigkeit bei Hämoblastosen im Vergleich zur durchschnittlichen Gesamtbehandlungsdauer in Monaten*

	Fallzahl	Gesamtbehandlungsdauer	Arbeitsfähigkeit				
			100 %	75 %	50 %	25 %	0 %
Akute Leukämien . .	31	3,1	—	—	—	0,1	3,0
Chronische myeloische Leukämien	64	27,4	9,0	6,3	2,9	3,5	5,7
Chronische lymphatische Leukämien . .	106	40,4	19,6	4,7	2,5	2,9	10,8
Lymphoide Retikulosen	15	20,9	4,8	2,0	7,0	0,6	6,5
Plasmocytome	27	10,4	1,5	0,2	2,0	3,4	3,3
Lymphogranulome . .	86	31,7	5,3	3,7	4,2	1,9	16,5
Retothelsarkome . .	54	17,4	1,4	2,0	2,6	1,3	10,1

b) Dauer und Grad der Arbeitsfähigkeit bei Hämoblastosen im Vergleich zur durchschnittlichen Gesamtbehandlungsdauer in Prozent der Gesamtbehandlungsdauer

	Fallzahl	Gesamtbehandlungsdauer	Arbeitsfähigkeit				
			100 %	75 %	50 %	25 %	0 %
Akute Leukämien . .	31	100	—	—	—	3	97
Chronische myeloische Leukämien	64	100	33	23	11	13	20
Chronische lymphatische Leukämien . .	106	100	48	12	6	7	27
Lymphoide Retikulosen	15	100	23	10	33	3	31
Plasmocytome	27	100	14	2	19	33	32
Lymphogranulome . .	86	100	17	12	13	6	52
Retothelsarkome . .	54	100	8	12	15	7	58

behandelten Patienten einbezogen. Diese Tabelle orientiert über die Dauer und den Grad der Arbeitsfähigkeit (im Vergleich zur Gesamtbehandlungsdauer), die ein Patient bei ausreichender Therapie durchschnittlich erwarten kann. Im allgemeinen wird ein Patient mit chronischer myeloischer oder lymphatischer Leukämie, mit lymphoider Retikulose oder Plasmocytom etwa 70—80% seiner Behandlungsdauer arbeitsfähig sein. Patienten mit Lymphogranulomen und Retothelsarkomen können damit rechnen, die Hälfte der Behandlungsdauer arbeitsfähig zu bleiben, während bei den akuten Leukosen die Erreichung einer Arbeitsfähigkeit äußerst selten ist. Im Hinblick auf

den Grad der Arbeitsfähigkeit stehen wiederum die chronischen lymphatischen Leukämien mit einer 100%igen Arbeitsfähigkeit von 20 Monaten (= 50% der Behandlungsdauer) an erster Stelle, während die Plasmocytome nächst den akuten Leukämien die geringste Leistungsbesserung zu erwarten haben. Bei Plasmocytomen wird zwar mit 68% der Behandlungsdauer eine relativ lange Arbeitsfähigkeit erreicht, jedoch beträgt diese während der längsten Zeitspanne nur 25%.

Unsere Untersuchungen lassen erkennen, daß die Erfolge der Chemotherapie zunächst vorwiegend auf einer wesentlichen Besserung der Leistungsfähigkeit der Patienten beruhen. Darüber hinaus konnten wir statistisch nachweisen, daß die Chemotherapie bei allen Hämoblastosen eine gewisse Verlängerung der Lebensdauer gegenüber den unbehandelten Fällen zu erreichen in der Lage ist, wenn auch in wechselndem Ausmaß. Dabei erwies sich die Chemotherapie mit Cytostatica bei den akuten Leukämien, den chronischen lymphatischen Leukämien, den lymphoiden Retikulosen und den Plasmocytomen den übrigen Therapieformen, insbesondere auch den ionisierenden Strahlen, als deutlich überlegen. Bei den chronischen myeloischen Leukämien, den Lymphogranulomen und Retothelsarkomen zeigte sich die Chemotherapie zumindest gleichwertig. Hier werden Lokalisation und Symptomatik, Verlauf und Komplikationsneigung die jeweilige Auswahl der Therapieform entscheiden.

Zusammenfassung

Aufgrund genauer Verlaufskontrollen bei 457 Hämoblastose-Kranken wurden Überlebenszeit und Leistungsfähigkeit einer statistischen Auswertung unterzogen.

Für die Berechnung der Überlebenszeit wurden angesichts des hohen Prozentsatzes der noch lebenden Patienten für alle Hämoblastosegruppen Sterbetafeln nach Art der Bevölkerungssterbetafeln aufgestellt, welche erlauben, den Gesamtverlauf der Absterbeordnung zu überblicken und die fernere Lebenserwartung für jede erreichte Überlebenszeit einschließlich derjenigen beim Therapiebeginn als Nullpunkt abzulesen. Dabei ist in der Absterbeordnung die Überlebensziffer für jeden beliebigen Zeitpunkt ab Therapiebeginn enthalten; weiter kann neben der ferneren Lebenserwartung, d.h. der *durchschnittlichen* Lebensdauer auch der Wert der *medianen* Lebensdauer entnommen werden.

Die Beurteilung der Leistungsfähigkeit erfolgte anhand des Produktes aus dem Grad der wiedererlangten Arbeitsfähigkeit und deren Dauer. Es wurde errechnet, welchen Grad der Arbeitsfähigkeit auf wie lange Zeit ein Patient durchschnittlich zu erwarten hat.

Die Chemotherapie mit Cytostatica führte neben einer wesentlichen Besserung der Leistungsfähigkeit auch zu einer Verlängerung der Lebensdauer der Patienten.

Bei akuten Leukämien und chronischen lymphatischen Leukämien, bei lymphoiden Retikulosen und Plasmocytomen erwies sich die Chemotherapie der Therapie mit ionisierenden Strahlen als deutlich überlegen, bei chronischen myeloischen Leukämien, bei Lymphogranulomen und Retothelsarkomen als zumindest gleichwertig.

Summary

In this article a statistical research of 457 cases of leukemias and allied disorders was undertaken, with special view to survival time and ability to work.

To get comparable dates of survival time, we preferred the statistical method of "Life Tables" as used in population statistics. This method allows to survey the general course of survival time including both dead and still living patients. By the life tables it is possible to obtain the further survival time in each phase during the course of the disease, moreover the "mean" and the "median" survival time of the whole group.

The dates demonstrating the efficiency of the patients were calculated by multiplying percentage and duration of the regained ability to work (means of every group after therapy).

The effect of cytostatic therapy could be demonstrated as to be not only a prolongation of the survival time but also an improvement of the general condition and the efficiency. In acute leukemia, chronic lymphogeneous leukemia, lymphoid reticulosis and plasmocytoma the chemotherapy proved to be more effective than x-ray and radioactive therapy. In chronic myelogeneous leukemia, lymphogranuloma and retothelsarcoma chemotherapy seemed to be not less effectiv than x-ray.

Literatur

[1] Albrecht, M.: Zytostatische Therapie der Hämoblastosen. Z. ärztl. Fortbild. **1961**, 404.

[2] Alder, A., u. F. Zbinden: Zur Therapie des Lymphogranuloms. Schweiz. med. Wschr. **83**, 924 (1953).

[3] Bayrd, E. D., and F. J. Heck: Multiple myeloma, a review of eighty-three proved cases. J. Amer. med. Ass. **133**, 147 (1947).

[4] Bernard, J., M. Boiron, M. Weil, J. P. Levy, M. Seligmann et Y. Najean: Etude de la rémission complète des leucémies aigues. (Analyse de 300 observations.) N.R.F. Hémat. **2**, 195 (1962).

[5] Bichel, J.: Long remissions in Hodgkin's disease. Acta radiol. (Stockh.) **44**, 325 (1955).

[6] Bierman, H. R., D. M. Crile, K. S. Dod, K. H. Kelly, N. L. Petrakis, L. P. White and M. B. Shimkin: Remissions in leukemia of childhood, following acute infectous disease. Cancer (Philad.) **6**, 591 (1953).

[7] Boag, I. W.: Maximum likelihood estimates of proportion of patients cured by cancer therapy. J. Roy. Stat. Soc., Ser. B **11**, 15 (1949).

[8] Brownell, E. G.: Multiple myeloma, a review of 61 proved cases. Arch. intern. Med. **95**, 699 (1955).

[9] Burchenal, J. H.: The clinical management of leukemias. Cancer Res. **14**, 615 (1954).

[10] Burchenal, H. J., D. A. Karnoffski, E. M. Kingsley-Pillars, C. H. Southam, L. W. P. Myers, G. C. Escher, L. F. Craver, H. W. Dargeon and C. P. Rhoads: Effects of folic assid antagonists and 2-6-diaminopurine on neoplastic diseases. With special reference to acute leukemia. Cancer (Philad.) **4**, 549 (1951).

[11] Burchenal, J. H., and J. H. Krakoff: Newer agents in the treatment of leukemia. Arch. intern. Med. **96**, 567 (1956).

[12] — M. L. Murphy, R. R. Ellison, M. P. Sykes, T. C. Tan, L. A. Leone, D. A. Karnoffsky, L. F. Craver, H. W. Dargeon and C. P. Rhoads: Clinical evaluation of a new antimetalite 6-mercaptopurine in the treatment of leukemias and allied diseases. Blood **8**, 965 (1953).

[13] — — and T. C. Tan: Treatment of acute leukemia. Pediatrics **18**, 643 (1956).

[14] Craver, L. F.: Lymphomas and leukemias. The value of early diagnosis and treatment. J. Amer. med. Ass. **136**, 244 (1948).

[15] Dameshek, W., and F. Gunz: Leukemia. New York: Grune & Stratton 1958.

[16] Ellison, R. R.: Management of acute leukemias in adults. Med. Clin. N. Amer. **40**, No 3 (1956).

[17] Fiebelkorn, H. J., E. Scherer u. W. Kersten: Die Strahlentherapie der Lymphogranulomatose. Ärztl. Wschr. **1954**, 781.

[18] Finze, H.: Zur Röntgen-Ganzbestrahlung bei chronischer lymphatischer Leukämie und Polycythämie. Strahlentherapie **101**, 88 (1956).

[19] Fisher, R. A.: Contributions of mathematical statistics. New York: Wiley & Sons 1950, Papers 10, 11, and 24.

[20] Gerhartz, H.: Die Chemotherapie der Hämoblastosen. Ärztl. Wschr. **1959**, 255.

[21] — Die cytostatische Therapie und ihre Grenzen. Wiss. u. Prax. **7**, 12 (1959).

[22] — Richtlinien der Selektivität cytostatischer Effekte. Strahlentherapie, Sdb. **48**, 126 (1961).

[23] — Zur Chemotherapie der akuten Leukosen mit neueren Purinantagonisten. Med. Klin. **56**, 1398 (1961).

[24] —, u. M. Kessel: Eiweißchemische Verlaufsuntersuchungen bei Hämoblastosen. Dtsch. Arch. klin. Med. **202**, 347 (1955).

[25] — H. Frhr. v. Kress u. E. Praetorius: Über die Prognose der Hämoblastosen. Internist **3**, 131 (1962).

[26] — A praehaemoblastosisok klinikai tünettana. Magy. Onkol. **1962**, 3.

[27] Haut, A., S. J. Altman, G. E. Cartwright and M. M. Wintrobe: The influence of chemotherapy on the survival of acute leukemias. Blood **10**, 875 (1953).

[28] Hemmeler, G.: Le lymphogranulome. Atti VII. Congr. naz. Lega ital. per la lotta contr. tumori 1953.

[29] Innes, J., and J. Newall: Myelomatosis. Lancet **1961 I**, 239.

[30] Kalinska, J.: Eine klinische und hämatologische Analyse in 122 Fällen von Hodgkinscher Erkrankung. Pol. Tyg. lek. **15**, 1145 (1960).

[31] Kenney, J. J., and W. C. Moloney: Multiple myeloma, diagnosis and management in a series of 57 cases. Ann. intern. Med. **46**, 1079 (1957).

[32] Körtge, P.: Zur Therapie von malignen Retikulosen mit Phosphamidestern und Corticosteroiden. Folia haemat., N. F. **6**, 289 (1961).

[33] Lawrence, J. H., L. R. Dodson, B. V. A. Low-Beer and L. Brown: Myelogenous leukemias. J. Amer. med. Ass. **136**, 672 (1948).

[34] — B. V. A. Low-Beer and J. W. J. Carpender: Chronical lymphatic leukemias. J. Amer. med. Ass. **140**, 585 (1949).

[35] —, and L. R. Wassermann: Multiple myeloma, a study of 24 patients treated with radioactive isotopes (P^{32} and Sr^{89}). Ann. intern. Med. **33**, 41 (1950).

[36] Lea, D. E.: The biological assay of carcinogens. Cancer Res. **5**, 633 (1945).
[37] Loew, M.: Über die Prognose der Lymphogranulomatose. Dtsch. Arch. klin. Med. **202**, 700 (1956).
[38] Louis, J., H. N. Sanford and L. R. Limarzi: Treatment of acute leukemia in children and adults. J. Amer. med. Ass. **167**, 1913 (1958).
[39] MacMahon, B., and D. Forman: Variation in the duration of survival of patients with acute leukemia. Blood **12**, 683 (1957).
[40] Martin, N. H.: The incidence of myelomatosis. Lancet **1961 I**, 237.
[41] Murphey, W. P.: Zur Röntgenstrahlenbehandlung der chronischen Leukämie. Ther. Ber. Bayer **1961**, 81.
[42] Obrecht, P.: Geschwülste und Lymphogranulomatosen im Blickwinkel der Chemotherapie. Dtsch. med. J. **10**, 1 (1959).
[43] —, u. I. Caspers: Zur Frage des Therapieeinflusses bei Lymphogranulomatose. Schweiz. med. Wschr. **90**, 1202 (1960).
[44] Oehme, J.: Akute Leukämie im Kindesalter. Häufigkeit, Fehldiagnosen, Disposition, Behandlung. Dtsch. med. Wschr. **82**, 110 (1956).
[45] Osgood, E. E.: Titrated regularly spaced radioactive phosphorus or spray röntgen therapy of leukemias. Arch. intern. Med. **87**, 329 (1951).
[46] — The survival time of patients with plasmocytic myeloma. Cancer Chemother. Rep. **9**, 1 (1960).
[47] — A. J. Seaman and R. D. Koler: Natural history and course of leukemias. Proc. 3th nat. Cancer Conf. Amer. Cancer Soc., p. 366. New York: Lippincott Co. 1957.
[48] — — and H. Tivey: Comparative survival time of X-ray treated versus P^{32} treated patients with chronic leukemias under the program of titrated, regularly spaced total body irradiation. Radiology **64**, 373 (1955).
[49] Paterson, R., and E. Paterson: Hodgkin's disease. Brit. med. J. **1958 I**, 859.
[50] Peschl, L., E. E. Reiner u. W. Simon: Zur Anwendung hoch dosierter zytostatischer Stoßtherapie und autologer Knochenmarkübertragung bei malignen Erkrankungen des Lymphoretikulums. Krebsarzt **17**, 147 (1962).
[51] Rosenberg, S. H., H. D. Diamond and L. F. Craver: Lymphosarcoma: survival and effect of therapy. Amer. J. Roentgenol. **85**, 521 (1961).
[52] Schall, E., u. E. Eckler: Verlauf der akuten Leukämien im Kindesalter in seiner Abhängigkeit von der Behandlung. Arch. Kinderheilk. **164**, 23 (1961).
[53] Snapper, I.: Stilbamidine and pentamidine in multiple myeloma. J. Amer. med. Ass. **133**, 157 (1947).
[54] Southam, C. M., L. F. Craver, H. W. Dargeon and J. H. Burchenal: A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurence of remissions. Cancer (Philad.) **4**, 39 (1951).
[55] Staeuber, P. G.: Die Beeinflussung der Leberfunktion und -morphologie durch die Chemotherapie bei Hämoblastosen. Dtsch. Arch. klin. Med. **207**, 300 (1961).
[56] Stein, F.: Betrachtungen zum Problem der Hyperplasie und der Neoplasie bei den Retikulosen. Virchows Arch. path. Anat. **329**, 732 (1957).
[57] Sturgis, C. C.: An evaluation of the nature, treatment and prognosis of leukemia. Proc. Inst. Med. Chic. **18** (1950).
[58] — Treatment and prognosis of leukemias and allied disorders. Issue Postgrad. Med. **9**, 375 (1951).
[59] Tivey, H.: Prognosis of survival of leukemias of the childhood. Review of the literature and the proposal of a simple method of reporting survival datas of these diseases. Pediatrics **10**, 48 (1952).
[60] — The prognosis of survival in chronic granulocytic and lymphocytic leukemias. Amer. J. Roentgenol. **72**, 68 (1954).

[61] U.S. Department of Health: End results and mortality trends in cancer. Nat. Cancer Inst. Monogr. 6 (1961).
[62] Videbaek, A., and H. Johansen: Prognosis in 80 cases of multiple myeloma. Dan. med. Bull. **3**, 174 (1956).
[63] Walter, L. H., L. Szur and S. M. Lewis: Prolonged remission in chronic lymphatic leukemia. Brit. med. J. **1958 I**, 859.
[64] Gross, R., u. H. E. Bock: Die Chemotherapie der Tumorleiden. Klin. d. Gegenw. **5**, 235 (1957).
[65] Harwerth, H.-G., E. E. Schmitt u. P. Obrecht: Akute und chronische Lymphadenose. In: L. Heilmeyer u. A. Hittmeir, Handbuch der gesamten Hämatologie, Bd. IV/2, S. 371. München: Urban & Schwarzenberg 1963.
[66] Heilmeyer, L., G. Mössner u. W. Huntstein: Die Lymphogranulomatose. Dtsch. med. Wschr. **82**, 1046 (1957).
[67] Tischendorf, W., u. G. Meyer-Hofman: Die Therapie der Haemoblastosen in der kritischen Sicht des Klinikers. Dtsch. med. Wschr. **86**, 1592 (1961).

Dr. Elisabeth Praetorius,
I. Medizinische Klinik der Freien Universität,
1 Berlin-Charlottenburg

Lebenslauf

Am 19. Februar 1936 wurde ich, Elisabeth Praetorius, geb. Aulbert, als Tochter des Oberstudiendirektors Friedrich Aulbert und seiner Frau Hildegard geb. Kümper in Uelzen bei Hannover geboren. Vom Herbst 1942 bis Ostern 1946 besuchte ich die Volksschule in Uelzen, anschließend die dortige Oberschule für Mädchen. Nach der Versetzung meines Vaters an das Gymnasium in Leer/Ostfriesland besuchte ich die Telotta-Groß-Schule in Leer, an der ich 1955 auf dem mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig das Abitur bestand. Ich begann mein Studium an der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn, wo ich auch im SS 1957 das Physikum mit der Note „sehr gut" bestand. Die klinischen Semester studierte ich an der Freien Universität Berlin. Hier bestand ich am 18. März 1961 das medizinische Staatsexamen mit der Note „sehr gut". In der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich vom 1. Mai bis 31. August 1961 auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Buchen/Odenwald, vom 1. Oktober 1961 bis 31. Januar 1962 und vom 1. Juni bis 31. Juli 1962 in der Universitäts-Kinderklinik der Freien Universität Berlin, vom 1. Februar bis 31. Mai 1962 auf der gynäkologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin-Wilmersdorf. Seit 1957 bin ich mit dem Assistenzarzt Frank Praetorius verheiratet und habe einen vierjährigen Sohn.

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich mir erlauben, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Gerhartz für die Überlassung des Themas, die gegebenen Anregungen und die hilfreiche Unterstützung zu danken.

Besonders zu Dank verpflichtet bin ich auch Herrn Professor Dr. med. Dr. phil. K. Freudenberg für seine ausführliche Hilfe und Anleitung bei dem statistischen Teil dieser Arbeit.